

Approche pharmacothérapeutique de la polymédication chez la personne âgée

Rédaction : Phn Dr S. Patris et Dr M. De Schuiteneer

Révision et validation : Prof. Phn Dr T. Van Hees, Dr T. Pepersack, Dr G. Beuken et Phn Ch.
Elsen



Table des matières

Introduction.....	4
1. Personne âgée et polymédication.....	5
1.1 Manque d'études incluant des sujets âgés	5
1.2 Sensibilité accrue aux effets indésirables.....	6
1.3 Multiplicité des intervenants	6
1.4 Polymédication.....	7
2. Epidémiologie et multimorbidité	8
2.1 Modifications pharmacocinétiques.....	10
2.1.1 Modifications de l'absorption	10
2.1.2 Modifications de la distribution	11
2.1.3 Modifications du métabolisme.....	11
2.1.4 Modifications de l'excrétion rénale.....	12
2.2 Modifications pharmacodynamiques.....	13
2.3 Liaison à l'albumine sérique et interactions.....	13
3. Galéniques des formes médicamenteuses.....	13
4. Iatrogénie médicamenteuse et effets médicamenteux indésirables.....	14
4.1 Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes.....	16
4.2 Effets indésirables anticholinergiques	16
4.3 Hyperkaliémie.....	17
4.4 Syndrome extrapyramidal	17
5.5. Syndrome sérotoninergique.....	18
5.6. Syndrome malin des antipsychotiques.....	18
5.7. Interactions médicamenteuses	19
5.7.1. Interactions pharmacocinétiques.....	19
5.7.2. Interactions pharmacodynamiques.....	24
5. Outils de support à la gestion de la polymédication chez la personne âgée	24
5.1 Prescriptions médicamenteuses appropriées et inappropriées	24
5.2 Les outils.....	28
5.2.1 Les listes explicites.....	28
5.2.2 Les listes implicites	30

5.2.3	DelphiCare	31
5.2.4	Formulaire Farmaka de soins aux personnes âgées.....	32
5.2.5	Remarques.....	32
6.	Conclusion	33
	Références.....	34

Introduction

Les patients âgés sont particulièrement vulnérables face aux problèmes liés aux médicaments. En effet, ils font partie de la catégorie d'âge qui consomme le plus de médicaments et sont fréquemment polymédiqués en raison de polypathologies. Il n'est donc pas surprenant que les personnes âgées souffrent plus d'effets indésirables (E.I.) que les jeunes adultes. Les modifications physiologiques liées au vieillissement sensibilisent également les patients âgés aux E.I. Les changements liés à l'âge et la polymédication des personnes âgées peuvent conduire à une augmentation du risque d'erreur dans la prise des médicaments et une mauvaise compliance. De plus, le risque d'interactions médicamenteuses et d'E.I. augmente avec le nombre de médicaments (O'Connor, Gallagher et O'Mahony 2012). Ces problèmes potentiels entraînent des coûts évitables en médicaments, en consultations médicales, en hospitalisations et en soins infirmiers. C'est pourquoi, il faut être particulièrement attentif aux patients âgés polymédiqués (Tangiisuran, et al. 2014).

De nombreux outils d'aide à la gestion de la polymédication du patient âgé sont disponibles. Ces outils sont destinés à faciliter la revue de la médication et donc à limiter les problèmes liés aux médicaments.

1. Personne âgée et polymédication

Les personnes âgées font partie de la catégorie d'âge qui consomme le plus de médicaments (Petermans, Samalea Suarez et Van Hees 2010). En effet, elles souffrent plus souvent de longues maladies ou de maladies chroniques de manière concomitante, ce qui conduit à ce qu'elles utilisent différents médicaments en même temps (KCE, L'utilisation des médicaments dans les maisons de repos et les maisons de repos et de soins belges reports vol. 47B 2006). Les E.I. sont deux fois plus fréquents après 65 ans et donnent lieu à une hospitalisation dans 10 à 20 % des cas (Collectif, Polypathologie et médicaments, iatropathologie 2000). Les patients âgés sont également plus susceptibles de souffrir d'E.I. lors d'une hospitalisation. Cela met évidemment une pression extrême sur les systèmes de soins de santé, avec des équipes médicales ayant à traiter les conséquences des E.I. en plus de la pathologie primaire (Tangiisuran, et al. 2014).

En raison des changements liés à l'âge et des séquelles de maladies précédentes, les personnes âgées représentent une population distincte. Elles diffèrent des adultes plus jeunes en termes de pharmacocinétique et pharmacodynamique. Ces différences sont dues principalement à une diminution des fonctions rénale et hépatique, à une réduction du débit cardiaque, à des facultés pulmonaires affaiblies, à des pertes de poids corporel et de masse musculaire ainsi qu'à des changements dans la composition corporelle (augmentation de masse grasse et diminution de masse maigre (masse osseuse, organes, tissu musculaire)) (Zeeh et Platt 2002).

1.1 Manque d'études incluant des sujets âgés

Une des difficultés rencontrée lorsqu'un traitement doit être instauré chez un patient âgé est qu'il y a peu d'études randomisées contrôlées chez les personnes âgées. Un recensement des essais contrôlés randomisés sur des sujets très âgés publiés dans des revues médicales entre 1990 et 2002 effectué par une équipe pluridisciplinaire parisienne n'a identifié que 84 essais contrôlés randomisés sur des sujets très âgés (âge moyen supérieur à 80 ans). Ce nombre est très faible, étant donné que 50.000 essais contrôlés randomisés sur les humains ont été publiés au cours de cette période (Le Quintrec, et al. 2005) .

Boyd *et al.* soulignent également que la majorité des études à la base des recommandations thérapeutiques (médecine factuelle, ou « evidence based medicine ») sont effectuées chez des patients qui ne présentent qu'une seule pathologies. Dans ce contexte, ils observent que, lorsque diverses recommandations sont appliquées à des patients présentant des co-morbidités comme c'est souvent le cas en gériatrie, (hypertension, défaillance cardiaque, angor stable, fibrillation atriale, hypercholestérolémie, diabète, ostéoporose, etc.), elles peuvent conduire à des complications. Ils mettent ainsi en avant le fait que les cliniciens ne disposent pas de recommandations applicables aux patients polypathologiques (Boyd 2005).

De plus, dans 39% des études, un âge supérieur à 65 ans est un critère d'exclusion (Samalea Suarez, et al. 2010, Van Spall 2007).

Les résultats des études ne sont pas nécessairement extrapolables aux patients âgés. Etant donné que les sujets âgés et a fortiori très âgés ont besoin de soins médicaux spécifiques, la recherche médicale spécifique axée sur cette population est nécessaire (Le Quintrec, et al. 2005, Inouye 2007).

1.2 Sensibilité accrue aux effets indésirables

Les patients âgés sont généralement plus sensibles aux effets des médicaments tant attendus qu'indésirables. Ils souffrent souvent de plusieurs maladies chroniques (polymorbidité). Outre la polymédication, ces maladies chroniques entraînent une aggravation de la perte de réserve organique (insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, troubles hépatiques). Les mécanismes de contre régulation sont moins efficaces (entraînant par exemple des chutes de tension). Les troubles sensoriels (vision), de la motricité fine, cognitifs et de l'humeur pouvant entraîner une mauvaise compréhension conduisent à une mauvaise prise du traitement (sur ou sous-dosage). La polymorbidité et la polymédication augmentent la probabilité d'interactions entre médicaments et entre les médicaments et les maladies (Barez, et al. 2013).

1.3 Multiplicité des intervenants

Il n'est pas rare que le patient âgé soit suivi par un médecin généraliste mais aussi par différents médecins spécialistes, éventuellement dans différents hôpitaux, en raison de la présence de polypathologies. Cette multiplicité des intervenants combinée à l'automédication complexifie la situation. Le médecin traitant n'a parfois plus une vision d'ensemble de la médication du patient.

1.4 Polymédication

Il n'existe pas de consensus quant à la définition de la polymédication. Elle peut recouvrir soit un concept quantitatif soit qualitatif.

Dans le cas d'une **définition quantitative**, on parle de polymédication lorsque le nombre de médicaments pris quotidiennement et de façon chronique est, selon les auteurs, égal ou supérieur à trois ou plus fréquemment à cinq. Par contre, le **concept qualitatif** évalue l'usage des médicaments qui ne sont pas cliniquement indiqués ou dont l'utilisation est inappropriée. Il s'agit alors de médicaments prescrits de façon non justifiée, par exemple en raison d'absence d'indication, de manque d'efficacité, ou de double emploi avec un autre médicament.

L'OMS définit la polymédication comme étant : *« l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou l'administration d'un nombre excessif de médicaments. »* (WHO Centre for Health Development 2004) **L'INAMI** donne la définition suivante : *« utilisation de 5 médicaments ou plus de manière chronique pendant l'année écoulée. »* Il faut noter que dans les statistiques de l'INAMI, seuls les médicaments remboursés sont comptabilisés (INAMI, Polymédication chez les personnes âgées 2014, INAMI, Recommandations actuelles en matière de prescription des médicaments en première ligne 2015).

La polymédication est associée à une augmentation du risque d'erreur dans la prise des médicaments et à une mauvaise compliance. Le risque d'interactions médicamenteuses et d'E.I. augmente avec le nombre de médicaments (O'Connor, Gallagher et O'Mahony 2012). De plus, elle peut entraîner des chutes et des fractures de la hanche, des épisodes de confusion voire des crises de délire, des insuffisances rénales entraînant un certain pourcentage d'admissions aux urgences et d'hospitalisations. Ces problèmes potentiels entraînent des coûts évitables en médicaments, en consultations médicales, en hospitalisations et en soins infirmiers (INAMI, Polymédication chez les personnes âgées 2014).

Outre la polypathologie, la **cascade médicamenteuse** est une autre cause de polymédication. La cascade médicamenteuse est un problème lié à la sur-prescription. Elle commence quand un E.I. d'un médicament est interprété comme une nouvelle pathologie. Un autre médicament est alors prescrit ou dispensé, avec le risque pour le patient de développer des E.I. supplémentaires relatifs à ce traitement potentiellement inutile. Pour éviter la cascade

médicamenteuse, les prescripteurs et les dispensateurs devraient toujours tenir compte de nouveaux signes et symptômes comme une conséquence possible d'un traitement médicamenteux en cours. Avant que tout nouveau traitement médicamenteux ne soit commencé, sa nécessité devrait être réévaluée et un traitement non médicamenteux devrait être considéré. Si le traitement médicamenteux est nécessaire, la dose la plus faible possible du médicament doit être utilisée et des médicaments alternatifs avec moins d'E.I. sont à privilégier (Rochon et Gurwitz 1997).

Médicament n°1

→ Effet indésirable interprété comme une nouvelle pathologie

→ Ajout médicament n°2

→ Effet indésirable interprété comme une nouvelle pathologie

→ ...

Exemple :

Nausées → *métoclopramide* → *parkinsonisme* → *lévodopa* → *hypotension orthostatique* → ...

2. Epidémiologie et multimorbidité

Près de la moitié des patients âgés de 75 ans et plus se sentent en mauvaise santé, en effet à peine 56,4% d'entre eux estiment être en bonne santé. Ce qui est confirmé par les statistiques concernant les maladies chroniques : la moitié des patients de cette tranche d'âge, souffre d'au moins une pathologie chronique. Cela se traduit par une consommation de médicaments, voire une polymédication dans certains cas (Institut Scientifique de Santé Publique 2013).

D'après la 5e enquête de santé, réalisée en 2013 par l'Institut scientifique de Santé publique (ISP), 30% des patients de 75 ans et plus prennent au moins 5 médicaments en usage chronique. Pour 6% des patient (75 ans et +) le nombre de médicaments quotidiens est d'au moins 9 (Institut Scientifique de Santé Publique 2013). Les personnes âgées résidant en maisons de repos et maisons de repos et de soins prennent un peu plus de médicaments. En

effet, ces patients, d'un âge moyen de 85 ans, se voient administrer en moyenne 8 médicaments par jour (entre 0 et 22 médicaments). La plupart sont destinés à une utilisation chronique (88 %), 3 % relèvent d'une médication aiguë et 9 % des médicaments utilisés si besoin (KCE, L'utilisation des médicaments dans les maisons de repos et les maisons de repos et de soins belges reports vol. 47B 2006).

Alors que l'utilisation des psychotropes devrait être limitée chez le patient âgé, on constate que leur consommation augmente considérablement avec l'âge. Ainsi, chez les patients âgés d'au moins 75 ans, environ 40% des femmes et 26% des hommes prennent des tranquillisants ou des somnifères (Institut Scientifique de Santé Publique 2013).

Pour 10% des hospitalisations des sujets âgés, une iatrogénie peut-être mise en cause, ce pourcentage grimpe même jusqu'à 20% pour les plus de 80 ans (PA. Atkin 1999). En toute logique, le principal facteur de risque d'iatrogénie est la polymédication. Les conséquences de cette toxicité médicamenteuse sont d'autant plus graves que le patient est âgé.

Le retour au domicile après une hospitalisation représente une période à haut risque de problèmes potentiels liés aux médicaments. En effet, lors du retour à domicile suite à une hospitalisation, de 20 à 30 % des patients âgés présenteront au moins un EI durant le mois suivant leur sortie d'hôpital (Claeys 2015). D'une part, la liste des médicaments pris par le patient ou des antécédents peut être longue, voire indisponible lors de l'admission à l'hôpital. Il résulte alors un danger d'interruptions involontaires de traitement, d'interactions médicamenteuses, ou de prescriptions ne tenant pas compte des contre-indications. D'autre part, si le traitement est mal interprété par le patient ou non clairement communiqué, des problèmes de non observance peuvent survenir. De plus, si le transfert d'informations aux autres professionnels de santé n'a pas été effectué, le patient peut se voir prescrire deux médicaments différents pour un même problème. Le pharmacien doit être particulièrement attentif si le médecin prescripteur n'est pas le médecin habituel du patient. En effet, lorsque l'ordonnance est effectuée par un prescripteur inhabituel, celui-ci peut négliger certains aspects de la médication (non-intentionnellement s'il n'est pas au courant) et opter pour un traitement inapproprié. Suivant les études, ces problèmes de discontinuité du traitement médicamenteux touchent de 20 à 60% des patients lors du retour à domicile (KCE, Continuité du traitement médicamenteux entre l'hôpital et le domicile. Health Services Research (HSR) 2010).

Le Collège de Gériatrie et l'INAMI ont mis en place une étude appelée projet PIP (*Potentially Inappropriate Prescription*). Les résultats de cette étude (disponibles à l'adresse suivante : <http://www.inami.fgov.be/fr/professionnels/sante/medecins/qualite/feedback/Pages/analyse-prescription-medicaments.aspx#.WE6fN32IX2b>) permettent aux services de gériatrie du pays de comparer leurs prescriptions relatives à 11 classes médicamenteuses à risque de sur/sous et mauvaise prescription (Van Den Noortgate, et al. 2015). Modifications de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie des médicaments.

2.1 Modifications pharmacocinétiques

Les modifications physiologiques dues au vieillissement sont à l'origine d'une modification de la pharmacocinétique du principe actif (Jackson et Mangoni 2004). Toutes les étapes peuvent être modifiées : l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'excrétion (Péhourcq et Molimard 2002).

2.1.1 Modifications de l'absorption

Le pH gastrique du patient âgé est plus élevé que celui d'individus plus jeunes en raison d'une diminution de la sécrétion d'acide chlorhydrique due à une atrophie des cellules pariétales de l'estomac. Ce changement de pH peut entraîner une modification de l'ionisation et donc de la solubilité de certains principes actifs entraînant une modification de leur absorption (Collectif, Polypathologie et médicaments, iatropathologie 2000). Cette étape est influencée par la vitesse de la vidange gastrique. En général, le péristaltisme gastro-intestinal est réduit chez la personne âgée ce qui entraîne une vidange gastrique plus lente (Bergeron, Mallet et Papillon-Ferland 2008).

Les mécanismes de transports actifs sont moins efficaces en raison d'une diminution de la quantité des protéines responsables de ces transports. L'absorption des médicaments dépendant d'un transport actif est donc diminuée (Collectif, Polypathologie et médicaments, iatropathologie 2000, Bergeron, Mallet et Papillon-Ferland 2008).

L'absorption par les autres voies d'administration que la voie orale est également influencée par les changements physiologiques dus à la vieillesse, notamment la voie intramusculaire à cause d'une diminution de la masse musculaire et de l'immobilité (A. Samalea Suarez 2015) ainsi que les voies sous cutanée et transcutanée en raison d'une diminution de la vascularisation (Péhourcq et Molimard 2002, Jackson et Mangoni 2004).

2.1.2 Modifications de la distribution

Avec l'âge, une réduction de la masse musculaire et de l'eau corporelle totale est observée. Il en résulte une diminution du volume de distribution des médicaments hydrosolubles. Cette réduction du volume entraîne une augmentation de la concentration plasmatique avec un risque de surdosage pour les médicaments dont la fenêtre thérapeutique est étroite, par exemple les glycopeptides (teicoplanine et vancomycine), le lithium, la digoxine (Collectif, Polypathologie et médicaments, iatropathologie 2000, Bergeron, Mallet et Papillon-Ferland 2008), la théophylline, les anti-vitamines K, les antiépileptiques, ... (CBIP, Substitution d'une spécialité par une autre: prudence en cas de médicaments avec une marge thérapeutiquetoxique étroite 2014). De plus, la fonte musculaire s'accompagne d'une diminution de la concentration plasmatique d'albumine conduisant à une augmentation de la fraction libre des médicaments fortement liés à l'albumine (risque de surdosage, nécessitant par exemple un ajustement de la posologie des anti-vitamines K ou de la phénytoïne, mais aussi les sulfamidés hypoglycémiants (gliclazide p.ex), les statines, certains diurétiques (furosémide p.ex)) (A. Samalea Suarez 2015, Péhourcq et Molimard 2002).

Par contre, une masse adipeuse plus importante entraîne une augmentation du volume de distribution et du temps de demi-vie des molécules liposolubles (benzodiazépines, antidépresseurs, antipsychotiques...) et une diminution du volume de distribution des médicaments hydrosolubles (Jackson et Mangoni 2004, Collectif, Polypathologie et médicaments, iatropathologie 2000, A. Samalea Suarez 2015, Péhourcq et Molimard 2002).

La diminution du débit cardiaque chez la personne âgée ralentit la diffusion du principe actif et donc la vitesse à laquelle il atteint les organes (Jackson et Mangoni 2004).

2.1.3 Modifications du métabolisme

Au cours du vieillissement, la fonction hépatique diminue. La fraction de substance active à atteindre la circulation sanguine générale pour les médicaments ayant un effet de premier passage hépatique important est augmentée (Jackson et Mangoni 2004, Collectif, Polypathologie et médicaments, iatropathologie 2000, A. Samalea Suarez 2015). En conséquence, une plus grande quantité de principe actif se retrouve au niveau de son site d'action (exemple : propranolol...). La métabolisation de phase I (oxydation, réduction, hydrolyse) est diminuée, par contre celle de phase II (conjugaison) n'est pas influencée par le vieillissement (Jackson et Mangoni 2004, Collectif, Polypathologie et médicaments, iatropathologie 2000, A. Samalea Suarez 2015). En général, l'effet net attendu est celui d'une

exposition plus importante après une posologie donnée. Par contre, l'effet inverse est attendu pour les pro-drogues (métabolite actif) (exemple : codéine, clopidogrel, ...).

2.1.4 Modifications de l'excrétion rénale

L'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) permet une évaluation très correcte de la fonction rénale à l'état stable. Deux équations sont couramment utilisées :

- Equation de Cockcroft-Gault (CG) (Cockcroft 1976) :
Clairance de la créatinine (mL/min) = $\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{72 \times \text{SCr}} \times (0,85 \text{ chez la femme})$
où l'âge est exprimé en années, le poids en kg et SCr = créatinine sérique (en mg/dL)
- Equation MDRD simplifiée (MDRD-4) (Levey 2006):
DFG (mL/min/1,73m²) = $186 \times (\text{SCr})^{-1.154} \times (\text{âge})^{-0.203} \times (0.742 \text{ chez la femme})$
x (1,210 si race noire)
où l'âge est exprimé en années et SCr = créatinine sérique (en mg/dL)

Les avantages de l'équation CG sont une équation facile à calculer (ne nécessitant pas de calculatrice ou ordinateur) et la prise en compte du poids. Ceci est un avantage vu la diminution physiologique de la masse musculaire avec l'âge. Historiquement, cette équation a été utilisée dans la plupart des études d'adaptation posologique des médicaments, ce qui en fait une référence importante. Il faut noter que la population sur laquelle se base l'étude originelle de 1976 se compose uniquement d'hommes de poids moyen (en moyenne 72kg), âgés de 18 à 92 ans (Cockcroft 1976). L'équation MDRD n'intègre pas le poids et permet donc aux laboratoires une estimation directe du DFG. Vu la méthodologie de l'étude initiale de 1999 (Levey 2006), cette équation serait particulièrement indiquée en cas d'insuffisance rénale mais n'est pas prévue pour des individus de plus de 70 ans (Breslow 2011). Quand on compare l'estimation du DFG obtenue par des méthodes de référence et l'équation MDRD, on s'aperçoit que cette dernière surestimerait la fonction rénale, en particulier chez les individus âgés ou maigres (indice de masse corporelle (IMC) < 20) (Gonthier 2012). Au contraire, l'équation CG sous-estimerait le DFG, surtout chez les individus obèses.

Avec l'âge, la fonction rénale est diminuée en raison d'une diminution de la masse, du nombre de néphrons et du débit sanguin. L'élimination rénale des médicaments est donc

ralentie ce qui peut entraîner leur accumulation dans l'organisme (Jackson et Mangoni 2004, Collectif, Polypathologie et médicaments, iatropathologie 2000, A. Samalea Suarez 2015).

2.2 Modifications pharmacodynamiques

Les sujets âgés présentent une sensibilité accrue à l'activité de certains médicaments, indépendamment des concentrations plasmatiques atteintes (A. Samalea Suarez 2015). Cela pourrait dépendre d'une variation du nombre de récepteurs ou d'une variation de l'effet (sensibilité) des récepteurs aux médicaments (par exemple augmentation de la sensibilité des récepteurs aux benzodiazépines, à la morphine, aux anticholinergiques). Le cerveau devient plus sensible aux psychotropes et la vessie aux anticholinergiques. Les mécanismes de régulation du système nerveux autonome sont moins performants ce qui peut se traduire par des hypotensions orthostatiques, de l'hypertension, une incontinence urinaire... (Barez, et al. 2013).

2.3 Liaison à l'albumine sérique et interactions

De nombreux médicaments sont transportés dans le sérum liés à l'albumine. Dans ce contexte, une compétition entre les médicaments est possible et ce d'autant plus si le patient est polymédiqué. Un taux d'albumine abaissé, ce qui est fréquemment rencontrés chez les sujets âgés dénutris, amplifie ce phénomène (Sulkowska 2004, Abdollahpour 2015).

3. Galéniques des formes médicamenteuses

Les formes galéniques ne sont pas toujours adaptées aux patients âgés. Or, le choix de la forme galénique peut avoir un impact sur la compliance du patient (Y. Zoellner 2011). Des comprimés trop grands ne pourront pas être avalés en cas de dysphagie, ce qui conduira, parfois, à écraser les comprimés pour en faciliter l'administration (F. Hanke 2014). Cette pratique peut être dommageable pour de nombreux médicaments tels que les formes à libération modifiée ou contenant des principes actifs irritants ou photosensibles. *A contrario* des comprimés trop petits seront difficilement pris en cas de problème de préhension ou de vision dont souffrent fréquemment les patients âgés. L'usage de solution administrée sous forme de gouttes (buvables ou autres) peut être un obstacle pour un patient âgé (rapidité, vision, tremblement). Outre les problèmes de galénique, le conditionnement extérieur peut

être source d'erreurs et de difficulté d'utilisation. Un flacon dont l'ouverture est sécurisée sera difficilement ouvrable par un patient souffrant de faiblesse musculaire. De même des conditionnements aux couleurs trop proches seront facilement confondus (Dagneaux 2009).

Notons qu'en raison de ruptures de stock au niveau des laboratoires pharmaceutiques (manquant à la firme/labo, produits contingentés...) et afin d'assurer la continuité du traitement, il est parfois nécessaire de changer de marque. Certains génériques sont produits dans la même usine (brevet revendu...), l'aspect des comprimés est donc identique. Un remplacement de l'un par l'autre sera, par conséquent, plus facile pour le patient.

Le choix initial est important mais il faut aussi être attentif s'il y a un changement d'aspect ou de forme en cours de traitement chronique.

4. Iatrogénie médicamenteuse et effets médicamenteux indésirables

Il est courant que les E.I. survenant chez le patient âgé ne soient pas identifiés et donc pas pris en charge. En effet, ils sont souvent aspécifiques. Certaines personnes âgées se plaignent peu et leurs problèmes peuvent être banalisés par l'entourage et les professionnels de la santé. Les E.I. peuvent aussi être confondus avec «la vieillesse» car ils peuvent prendre la forme d'un déclin fonctionnel progressif et être difficiles à repérer.

Afin d'éviter de tomber dans la spirale de la cascade médicamenteuse, il est important de pouvoir identifier les E.I. et les médicaments qui pourraient être mis en cause. Le tableau 1 ci-dessous reprend les médicaments fréquemment associés aux troubles de la marche et de l'équilibre, aux chutes et aux troubles neuropsychiatriques, cardiovasculaires, urogénitaux, de la prise alimentaire et du transit.

Symptômes	Médicaments potentiellement responsables
Troubles de la marche et de l'équilibre	<ul style="list-style-type: none"> • Tous les psychotropes sans exception. Benzodiazépines au premier plan mais ne pas oublier les autres, notamment antidépresseurs, antiparkinsoniens et antiépileptiques, ni le clométhiazole (Distraneurin) car cible identique à celle des benzodiazépines, même si mécanisme d'action probablement différent
Chutes	<ul style="list-style-type: none"> • Antalgiques myorelaxants • Opioïdes • Anticholinergiques • Hypotenseurs • Antidiabétiques hypoglycémisants • Corticoïdes (fonte musculaire) • Statines (effet myotoxique très fréquent, même en l'absence d'élévation de la créatine-kinase, également risque de tendinite) • Quinolones (risque de tendinite et de rupture tendineuse)
Troubles neuropsychiatriques Etat confusionnel aigu	<ul style="list-style-type: none"> • Tous les psychotropes sans exception <p>En début de traitement par antidépresseurs, penser au risque d'aggravation de l'anxiété, d'acathisie, de virage maniaque et de suicide</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pénicillines/céphalosporines (neurotoxiques en cas de surdosage) • Quinolones (potentiellement neurotoxiques, même en l'absence de surdosage) • Anticholinergiques (très fréquents pourvoyeurs d'état confusionnel aigu) • Procholinergiques • Hypotenseurs (les bêtabloquants et diurétiques peuvent entraîner des états dépressifs) • Corticoïdes • Certains antirétroviraux, surtout en cas de surdosage <p>Penser aux syndromes de sevrage qui peuvent survenir avec la majorité des psychotropes, benzodiazépines au premier plan mais aussi antidépresseurs, neuroleptiques, antiépileptiques, etc. Le risque de sevrage est d'autant plus élevé que les posologies antérieures étaient élevées et que la demi-vie est courte</p>
Troubles du sommeil	<ul style="list-style-type: none"> • Cauchemars : mirtazapine, varénicline, kétamine, antidépresseurs, benzodiazépines et antiparkinsoniens
Hypotension orthostatique	<ul style="list-style-type: none"> • Tous les traitements hypotenseurs, particulièrement en début de traitement • Antidépresseurs (risque également d'hypertension artérielle et de tachycardie selon la molécule!) • Antiparkinsoniens • Procholinergiques (divers troubles cardiaques possibles outre l'hypotension orthostatique)
Allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme	<ul style="list-style-type: none"> • Nombreux médicaments dont certains antidépresseurs, antibiotiques, antifongiques, la méthadone, des neuroleptiques, etc., mais risque variable <p>Site utile : www.azcert.org, gratuit mais nécessite une inscription</p>
Rétention urinaire	<ul style="list-style-type: none"> • Opioïdes • Neuroleptiques • Antidépresseurs • Antispasmodiques • Anticholinergiques • Diurétiques (indirectement via la déshydratation)
Incontinence urinaire	<ul style="list-style-type: none"> • Diurétiques • Procholinergiques
Troubles de la fonction sexuelle	<ul style="list-style-type: none"> • Tous les psychotropes sans exception • Bêtabloquants • Diurétiques
Troubles de la prise alimentaire et du transit, déshydratation, xérostomie, etc.	<ul style="list-style-type: none"> • Anticholinergiques • Procholinergiques • Psychotropes • Opioïdes • Diurétiques • Antidiabétiques (effets indésirables digestifs fréquents) • La mirtazapine et certains neuroleptiques ont pour effet potentiel de faire prendre du poids en ouvrant l'appétit : effet modeste pour la mirtazapine • Neuroleptiques atypiques : risque élevé de prise de poids, hyperlipidémie et diabète

Tableau 1 : Médicaments fréquemment associés aux troubles de la marche et de l'équilibre, aux chutes et aux troubles neuropsychiatriques, cardiovasculaires, urogénitaux, de la prise alimentaire et du transit (Barez, et al. 2013)

4.1 Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes

Les torsades de pointes correspondent à une tachycardie ventriculaire souvent associée à un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (ECG). L'issue de cette arythmie peut parfois être fatale. Les médicaments connus comme ayant un risque d'allongement de l'intervalle QT sont certains antiarythmiques (ex. amiodarone, disopyramide, sotalol), quinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine), les macrolides (clarithromycine, azithromycine etc.), le fluconazole, la dompéridone, certains antidépresseurs (citalopram et escitalopram) et antipsychotiques (dropéridol, halopéridol, sulpiride etc.) (Trinkley 2013, Crediblemeds 2013).

La polymédication peut augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes, notamment quand plusieurs médicaments allongeant l'intervalle QT sont pris simultanément, lorsqu'un de ces médicaments est pris en concomitance d'un inhibiteur de l'enzyme responsable de son métabolisme (p. ex. jus de pamplemousse, CYP3A4, dompéridone) ou lors de la prise conjointe de diurétiques augmentant la perte de potassium ou d'inhibiteurs des cholinestérases. Il existe d'autres facteurs de risque : âge > 65 ans, sexe féminin, cardiopathie, hypokaliémie, syndrome du QT long congénital etc. (van Noord 2010).

4.2 Effets indésirables anticholinergiques

Le syndrome anticholinergique est caractérisé par l'association d'effets centraux (agitation, désorientation, confusion, délires, troubles mnésiques, irritabilité, agressivité, risque accru de chutes) et d'effets périphériques (xérostomie¹, nausées, constipation, difficultés mictionnelles, rétention urinaire, sécheresse cutanée par diminution de la sudation avec risque d'hyperthermie, troubles de l'accommodation visuelle, élévation de la pression intraoculaire et risque de glaucome, baisse de la sécrétion lacrymale, tachycardie). Les principales classes de médicaments à effet anticholinergique sont les suivantes : les antidépresseurs (surtout tricycliques), les antihistaminiques (y compris ceux décrits comme ayant peu ou pas d'effets centraux), les antipsychotiques « typiques », mais aussi possible avec les atypiques, les antiparkinsoniens, les médicaments traitant l'incontinence urinaire ainsi que les collyres ou préparations locales contenant de l'atropine ou de la scopolamine. Comme les effets

¹ Xérostomie : sécheresse de la bouche

anticholinergiques sont additifs, il convient d'être particulièrement attentif en cas de prise de plusieurs médicaments à effets anticholinergiques (Barez, et al. 2013).

4.3 Hyperkaliémie

L'hyperkaliémie est généralement définie comme une concentration sérique en potassium de $> 5,5$ mmol/l. Les causes les plus fréquentes sont l'utilisation de médicaments à risque chez une personne présentant une insuffisance rénale et l'utilisation concomitante de plusieurs médicaments à risque (D. M. Juurlink 2003). Les médicaments fréquemment impliqués dans l'hyperkaliémie sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), les sartans, les diurétiques d'épargne potassique (p. ex. spironolactone), les AINS, les héparines, et les suppléments potassiques (Nyirenda M.J. 2009). L'hyperkaliémie peut provoquer des pathologies neuromusculaires (p. ex. faiblesse musculaire) et des arythmies cardiaques pouvant être fatales (D. M. Juurlink 2004).

4.4 Syndrome extrapyramidal

Le syndrome extrapyramidal (parkinsonien) combine un syndrome akinéto-rigide (difficulté à initier les mouvements et ralentissement psychomoteur, nette diminution ou disparition du balancement des bras, difficultés à parler, prosodie² monotone, hypomimie, hypertonie musculaire de type roue dentée³) et, au repos, des tremblements lents et de faible amplitude, principalement au niveau des extrémités des membres supérieurs. Ces tremblements sont augmentés par l'émotion et disparaissent au mouvement. Tous les médicaments à effet antidopaminergique peuvent entraîner un syndrome extrapyramidal : les antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques (plus rare avec la clozapine et la quétiapine), la dompéridone et le métoclopramide, de même que certains antagonistes calciques (la flunarizine (Sibelium[®]) et la cinnarizine (Stugeron[®])) et la méthyldopa (Aldomet[®]). Dans une moindre mesure, un syndrome extrapyramidal peut être induit par les antagonistes calciques antihypertenseurs (diltiazem et vérapamil) ainsi que par les antiépileptiques et stabilisateurs de l'humeur (lithium) (Barez, et al. 2013).

² Prosodie : l'inflection, le ton, la tonalité, l'intonation, l'accent, la modulation du langage oral

³ Muscle immobilisé puis cède par à-coups successifs

5.5. Syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique est un effet indésirable potentiellement mortel qui peut résulter d'un traitement inadapté, d'une intoxication volontaire, ou d'interactions médicamenteuses. Il n'est pas une réaction médicamenteuse idiopathique. En effet, il est une conséquence prévisible d'un excès d'agonistes sérotoninergiques au niveau des récepteurs sérotoninergiques centraux et périphériques. Cet excès de sérotonine cause un spectre étendu de manifestations cliniques dont la sévérité est variable mais peut être létal (Boyer 2005). Ce syndrome n'a donc pas de définition stricte et le tableau clinique diffère selon les cas. Toutefois, il peut associer les troubles suivants : troubles mentaux (agitation, confusion), hyperactivité autonome, hyperthermie, diarrhée, hypertension artérielle, troubles neuromusculaires (prédominant aux membres inférieurs : rigidité, myoclonies (contraction musculaire rapide, involontaire, de faible amplitude, d'un ou plusieurs muscles)). Tous les antidépresseurs, plusieurs opioïdes (tramadol, méthadone, fentanyl, hydromorphone, oxycodone, dextrométhorphan), les antimigraineux (triptans), le lithium ainsi que le linézolide peuvent provoquer un syndrome sérotoninergique (Barez, et al. 2013). Le syndrome sérotoninergique n'apparaît généralement que lorsque plusieurs médicaments sérotoninergiques sont utilisés concomitamment ou lorsqu'un médicament sérotoninergique est commencé trop rapidement après l'arrêt d'un autre médicament sérotoninergique (temps de demi-vie long) (CBIP, Le syndrome sérotoninergique et le syndrome neuroleptique malin 2008).

5.6. Syndrome malin des antipsychotiques

Le syndrome malin des antipsychotiques associe de la rigidité musculaire, de l'hyperthermie, une instabilité du système nerveux autonome (pression artérielle) et une altération de l'état de conscience. Il apparaît plus fréquemment en début de traitement ou lors d'une augmentation de posologie. Pour être différencié d'un syndrome sérotoninergique, une analyse sanguine peut être utile car dans 75% des cas, une leucocytose avec élévation de la créatine-kinase (CPK), de la lactate-déshydrogénase (LDH) et de l'aspartate-amino-transférase (GPT ou ALAT) est observée. Une protéinurie peut également être présente. Le syndrome malin des neuroleptiques entraîne une mortalité dans 10 à 20% des cas. Ce syndrome peut être causé par tous les antipsychotiques ainsi que lors d'un arrêt brutal d'un traitement dopaminergique.

Généralement, le syndrome apparaît dans les 7 jours après l'instauration du traitement (Barez, et al. 2013). Les facteurs de risque d'apparition de ce syndrome sont entre autres une agitation psychomotrice, une déshydratation, un épisode antérieur de syndrome malin des neuroleptiques, une augmentation rapide de la dose et une administration parentérale de préparations non 'dépôt' (CBIP, Le syndrome sérotoninergique et le syndrome neuroleptique malin 2008).

5.7. Interactions médicamenteuses

L'administration concomitante de plusieurs médicaments peut être un facteur responsable d'une modification de la réponse à ces médicaments. Il n'est pas toujours facile de prédire l'apparition d'une interaction cliniquement significative, celle-ci pouvant dépendre de la présence simultanée d'autres facteurs comme des pathologies, une diminution de fonction d'organe (p. ex. fonction hépatique), la dose de médicament prescrite, le patrimoine génétique etc. (Wallace 2015). Les mécanismes d'interaction peuvent être classifiés en interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

5.7.1. Interactions pharmacocinétiques

Il est question d'interaction pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme, excrétion) lorsque l'administration de plusieurs médicaments ou l'administration de médicaments et d'aliments entraîne une modification de la concentration du médicament dans l'organisme. L'**absorption** d'un médicament peut être altérée par une substance qui a une grande surface d'absorption, qui s'y lie, qui modifie le pH gastrique, la motilité gastro-intestinale ou affecte les protéines de transport (p. ex. la glycoprotéine-P) (Terada 2015). En particulier, la glycoprotéine-P diminue l'absorption intestinale des substrats (tableau 2). La **distribution** d'un médicament peut être influencée par une substance qui en modifie le transport plasmatique ou qui influence la perméabilité de certaines barrières (p. ex. barrière hémato-encéphalique) (Shi 2011).

Substrats	Inhibiteurs (↑ concentration plasmatique du substrat)	Inducteurs (↓ concentration plasmatique du substrat)
Afatinib , aliskirène, apixaban, bocéprévir, brentuximab védotine , canagliflozine, ciclosporine , colchicine , crizotinib , dabigatran, daclatasvir, dasabuvir, daunorubicine , digoxine , dolutégravir, doxorubicine , empagliflozine, erlotinib , étoposide , évérolimus , fexofénadine, fidaxomicine, idelalisib , indacatérol, lapatinib , ledipasvir, linagliptine, lopéramide, maraviroc, mirabegron, nilotinib , nintédanib , olaparid , paclitaxel , palipéridone, paritaprevir, pomalidomide , posaconazol, régorafenib , riociguat, ritonavir, rivaroxaban, saquinavir, saxagliptine, silodosine, siméprévir, sirolimus , sitagliptine, sofosbuvir, tacrolimus , télaprévir, trastuzumab-emtansine , vémurafénib , vinblastine , vincristine , vismodégib	Amiodarone , atorvastatine, azithromycine, bosutinib, canagliflozine, ciclosporine , clarithromycine , cobicistat, crizotinib, daclatasvir, dasabuvir, diltiazem, érythromycine, itraconazole , ivacaftor, kétoconazole , lapatinib, ledipasvir, mirabégron, nicardipine, paritaprévir, propafénone, regorafénib, ritonavir , ruxolitinib, saquinavir , siméprévir, télaprévir , ticagrélor, vandétanib, vémurafénib, vérapamil	Carbamazépine, dabrafénib, millepertuis , rifampicine , tipranavir

Tableau 2 : Substrats, inhibiteurs et inducteurs de la glycoprotéine-P (CBIP 2016). Les substrats, inhibiteurs et inducteurs avec lesquels on s'attend à des interactions cliniquement significatives sont indiqués en gras.

Le **métabolisme** hépatique d'un médicament peut être soit stimulé, ce qui conduit généralement à une diminution de la réponse, soit diminué, ce qui conduit généralement à une augmentation de la réponse, sauf dans le cas des prodrogues où c'est l'inverse (p. ex. codéine) (Klotz 2009). Le métabolisme est pris en charge par le système d'enzymes hépatiques cytochrome P450 comprenant les isoenzymes CYP (tableau 3). L'**excrétion** rénale peut être modifiée par une substance administrée concomitamment via une altération du pH urinaire ou des transports actifs tubulaires. (Shi 2011) .

Substrats	Inhibiteurs (↑ concentration plasmatique du substrat)	Inducteurs (↓ concentration plasmatique du substrat)
CYP1A2 <ul style="list-style-type: none"> Agomélatine, clozapine, caféine, duloxétine, imipramine, mélatonine, olanzapine, pirfénidone, pomalidomide, rasagiline, riluzole, ropinirole, ropivacaïne, théophylline, tizanidine, triamterène, zolmitriptan 	<ul style="list-style-type: none"> Cimétidine, ciprofloxacine, caféine, déferasirox, estrogènes et estroprogestatifs, éthinylestrodiol, fluvoxamine, norfloxacine, siméprevir, stiripentol, ticlopidine, vémurafénib 	<ul style="list-style-type: none"> Carbamazépine, fumée de cigarettes, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifampicine
CYP2B6 <ul style="list-style-type: none"> Bupropione, cyclophosphamide, éfavirenz, ifosfamide, méthadone, névirapine, propofol 	<ul style="list-style-type: none"> Clopidogrel, ticlopidine 	<ul style="list-style-type: none"> Carbamazépine, éfavirenz, phénobarbital, fénitoïne, rifampicine, ritonavir
CYP2C8 <ul style="list-style-type: none"> Dabrafénib, dasabuvir, enzalutamide, lopéramide, paclitaxel, pioglitazone, répaglinide 	<ul style="list-style-type: none"> Abiratérone, co-trimoxazole, déferasirox, triméthoprime 	<ul style="list-style-type: none"> Dabrafénib, rifampicine
CYP2C9 <ul style="list-style-type: none"> Acénocoumarol, célécoxib, diclofénac, flurbiprofène, fluvastatine, glibenclamide, gliclazide, glimépiride, glipizide, gliquidone, ibuprofène, irbésartan, losartan, naproxène, phenprocoumone, phénytoïne, piroxicam, ruxolitinib, torasémide, vismodégib, warfarine, zafirlukast 	<ul style="list-style-type: none"> Amiodarone, capécitabine, co-trimoxazole, éfavirenz, fluconazole, fluorouracil, fluoxétine, fluvastatine, fluvoxamine, métronidazole, miconazole, stiripentol, sulfaméthoxazole, tégafur, voriconazole, zafirlukast 	<ul style="list-style-type: none"> Aprépitant, bosentan, carbamazépine, dabrafénib, elvitégravir, enzalutamide, fosaprépitant, millepertuis, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifampicine, ritonavir
CYP2C19 <ul style="list-style-type: none"> Citalopram, clopidogrel, diazépam, escitalopram, ésoméprazole, labétalol, lansoprazole, moclobémide, oméprazole, pantoprazole, phénobarbital, phénytoïne, proguanil, rabéprazole, 	<ul style="list-style-type: none"> Cimétidine, ésoméprazole, felbamate, fluconazole, fluoxétine, fluvoxamine, isoniazide, lansoprazole, moclobémide, modafinil, oméprazole, stiripentol, ticlopidine, topiramate, voriconazole 	<ul style="list-style-type: none"> Dabrafénib, éfavirenz, enzalutamide, millepertuis, rifampicine

CYP2D6	<ul style="list-style-type: none">Amitriptyline, aripiprazole, atomoxétine, carvédilol, clomipramine, codéine, dapoxétine, darifénacine, dextrométhorphan, dihydrocodéine, doxépine, duloxétine, flécaïnide, fluoxétine, halopéridol, imipramine, métoprolol, nortriptyline, oxycodone, paroxétine, propafénone, propranolol, rispéridone, sertindole, tamoxifène, tétrabénazine, timolol, toltérodine, tramadol, venlafaxine	<ul style="list-style-type: none">Abiratérone, amiodarone, bupropione, célécoxib, chlorphénamine, cimétidine, cinacalcet, citalopram, cobicistat, diphenhydramine, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, halopéridol, méthadone, mirabégon, moclobémide, paroxétine, propafénone, ritonavir, sertraline, stiripentol, terbinafine, tétrabénazine, venlafaxine	
CYP3A4	<ul style="list-style-type: none">Abiratérone, alfentanil, almotriptan, alprazolam, amiodarone, amlodipine, apixaban, aprémilast, aprépitant, aripiprazole, atazanavir, atorvastatine, avanafil, axitinib, bédacquiline, bétaméthasone, bocéprévir, bosentan, bosutinib, brentuximab védotine, bromocriptine, budésonide, buprénorphine, cabazitaxel, carbamazépine, chlorphénamine, cyclésone, ciclosporine, clarithromycine, cobicistat, colchicine, crizotinib, dabrafénib, daclatasvir, dapoxétine, darifénacine, darunavir, dasatinib, dexaméthasone, dihydroergotamine, diltiazem,	<ul style="list-style-type: none">Amiodarone, aprépitant, atazanavir, bocéprévir, cimétidine, clarithromycine, cobicistat, crizotinib, darunavir, diltiazem, érythromycine, fluconazole, fluoxétine, fluvoxamine, fosamprénavir, fosaprépitant, idélalisib, imatinib, indinavir, itraconazole, kétoconazole, lopinavir, olaparid, pamplemousse/pomélo, pipéraquine, posaconazole, ritonavir, roxithromycine, saquinavir, siméprévir, stiripentol, télaprévir, télithromycine, tipranavir, vérapamil, voriconazole	<ul style="list-style-type: none">Bosentan, carbamazépine, dabrafénib, dabrafénib, éfavirenz, enzalutamide, millepertuis, modafinil, névirapine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine, vandétanib, vemurafénib

disopyramide, docétaxel,
dolutégravir, dompéridone,
donépézil, dutastéride,
électriptan, elvitégravir,
enzalutamide, éplérénone,
ergotamine, **erlotinib,**
érythromycine, estrogènes,
estroprogestatifs,
éthinylestrodiol, éverolimus,
félodipine, fentanyl,
fésotérodine, fingolimod,
fluticasone, fosamprénavir,
fosaprépitan, galantamine,
géfitinib, halopéridol,
hydrocortisone, **ibrutinib,**
idelalisib, imatinib, indacaterol,
indinavir, **irinotécan,**
itraconazole, ivabradine,
ivacaftor, **lapatinib,**
lévonorgestrel, lopéramide,
lopinavir, macitentan,
maraviroc, méthylprednisolone,
midazolam, mirabegron,
névirapine, nifédipine, **nilotinib,**
nisoldipine, nitrendipine,
olaparid, oxybutynine,
paritaprévir, **pazopanib,**
pérampanel, pimoziide,
pipéraquline, prednisone,
prednisolone, progestatifs,
quétiapine, régorafenib,
rifabutine, rilpivirine, riociguat,
ritonavir, rivaroxaban,
ruxolitinib, salmétérol,
saquinavir, sertindole, sildénafil,
siméprévir, simvastatine,
sirolimus, solifénacine,
sorafénib, **sunitinib, tacrolimus,**
tadalafil, tamoxifène, télaprévir,
temsirolimus, tipranavir,
trastuzumab emtansine,
trazodone, triamcinolone,
triazolam, ulipristal, vandétanib,
vardénafil, **vémurafénib,**
vérapamil, vilantérol,
vinblastine, vincristine,
vindésine, vinorelbine,
vismodégib, zolpidem, zopiclone

Tableau 3 : Substrats, inhibiteurs et inducteurs des isoenzymes CYP (CBIP 2016). Les substrats, inhibiteurs et inducteurs avec lesquels on s'attend à des interactions cliniquement significatives sont indiqués en gras.

5.7.2. Interactions pharmacodynamiques

Les interactions pharmacodynamiques ont lieu lorsque l'administration de plusieurs médicaments ou l'administration de médicaments et d'aliments entraîne une modification de la réponse au médicament en question. Une augmentation de la réponse peut être observée si les substances agissent sur le même récepteur (p. ex. benzodiazépines et barbituriques) ou sur des récepteurs différents (p. ex. dérivés nitrés et sildénafil). Dans le cas contraire, deux substances (agoniste et antagoniste), entrant en compétition pour le même récepteur, peuvent entraîner une diminution de la réponse. Certaines études mettent en évidence une sensibilité plus importante des personnes âgées aux interactions pharmacodynamiques (Bowie 2007).

5. Outils de support à la gestion de la polymédication chez la personne âgée

5.1 Prescriptions médicamenteuses appropriées et inappropriées

La prescription médicamenteuse appropriée reprend des médicaments qui ont fait leur preuve dans l'indication donnée (« Evidence-Based Medicine » (EBM ou médecine factuelle⁴)). Les médicaments doivent être bien tolérés avec des E.I. limités. Les rapports efficacité/coût et bénéfices/risques sont favorables. Particulièrement dans la population âgée, le choix des médicaments prend en considération l'espérance de vie des patients auxquels ils sont prescrits. *A contrario*, **une prescription médicamenteuse inappropriée** (PMI) reprend des médicaments dont l'indication n'est pas démontrée ou dont l'indication n'est pas présente chez le patient. Les médicaments prescrits comportent un risque élevé d'E.I. Les rapports

⁴ Evidence-Based Medicine" (EBM ou médecine factuelle) : utilisation consciencieuse et judicieuse des meilleures données (preuves) actuelles de la recherche clinique dans la prise en charge personnalisée de chaque patient" (Sackett, 1996). Ces preuves proviennent d'études cliniques systématiques telles que des essais contrôlés randomisés, des méta-analyses...

efficacité/coût et/ou bénéfices/risques sont défavorables, les médicaments prescrits peuvent présenter des problèmes d'interactions (Spinewine 2007).

La PMI est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité. De plus la PMI consomme des ressources de santé, principalement en raison de la survenue d'E.I. (Tangiisuran, et al. 2014).

La prescription peut être inappropriée de trois manières :

- la surutilisation (sur-prescription), lorsque, par exemple, un médicament est prescrit pour une indication inexistante ou lorsque deux médicaments de la même classe sont prescrits simultanément ;
- la sous-utilisation (sous-prescription), lorsqu'une indication médicale présente n'est pas traitée ou un traitement prophylactique n'est pas mis en place ;
- l'utilisation incorrecte (mauvaise prescription) tant au niveau du choix du principe actif, de la posologie que du risque accru d'E.I. (Spinewine 2007, Hanlon 2001).

A côté des PMI, d'autres problèmes liés aux médicaments peuvent survenir à différentes étapes.

- Au moment de la délivrance, ils peuvent être liés à une erreur de médicament remis au patient mais aussi à un manque d'information, ou des informations erronées, ou à une omission de problèmes pratiques (problème de déglutition, d'ouverture des conditionnements...). Le problème se situe alors au niveau des soins pharmaceutiques.
- Le patient peut lui-même engendrer des problèmes liés aux médicaments en ne respectant pas les instructions ou en ayant une observance thérapeutique insuffisante.
- Pour éviter que les problèmes persistent, le suivi doit être approprié afin de prévenir les problèmes d'observance, d'effets indésirables ou liés à une mauvaise posologie (Dagneaux 2009).

Notons que le phénomène d'inertie thérapeutique est une source de PMI. L'inertie thérapeutique est définie comme étant l'absence d'initiation ou de modification thérapeutique lorsque cela est indiqué. Cette inertie thérapeutique va entraîner le non suivi

des recommandations validées et ce, principalement pour les maladies chroniques courantes (hypertension, diabète, dyslipidémies...) ainsi qu'une sous-utilisation d'une thérapeutique efficace et recommandée dans la prévention de certaines pathologies comme les AVC, l'infarctus du myocarde... Les causes de ce phénomène sont :

- une surestimation des soins procurés au patient
- une volonté d'éviter l'intensification de la thérapie
- un manque de formation et d'organisation pratique axée sur les objectifs thérapeutiques

Si un traitement a dû être arrêté suite à une intolérance ou à la survenue d'effet indésirable, l'absence de cette médication n'est pas considérée comme de l'inertie thérapeutique (Samalea Suarez, et al. 2010).

Il existe des facteurs de risque pour les patients de présenter des problèmes liés aux médicaments (Tommelein 2014) :

- la polymédication
- l'âge avancé (>70 ans)
- l'institutionnalisation
- les troubles psychiques
- la fonction cognitive diminuée
- au moins une chute au cours des 12 derniers mois
- les signaux de non observance thérapeutique (historique patient...)
- plusieurs médecins prescripteurs
- l'automédication
- le retour au domicile après une hospitalisation

5.2 Les outils

De nombreux outils existent, sous forme de logiciels, de listes explicites (basées sur des critères) ou implicites (basées sur le jugement de l'évaluateur). Une sélection de ceux-ci est présentée ci-dessous.

5.2.1 Les listes explicites

5.2.1.1 *Les critères de Beers*

Les critères de Beers constituent la première liste de critères explicites pour identifier les prescriptions inappropriées (Beers, et al. 1991). Ils ont été publiés en 1991 et étaient à l'origine destinés aux patients âgés résidents en maison de repos. Ils ont ensuite été élargis à tous les patients âgés de plus de 65 ans. La dernière mise à jour date d'octobre 2015.

Le risque d'utilisation des médicaments de cette liste, chez le patient âgé, est plus important que le bénéfice clinique à espérer. La liste répertorie les médicaments à éviter avec ou sans la présence d'une pathologie concomitante et des médicaments à utiliser avec précaution. Le niveau de gravité des critères est repris dans la liste, ce qui n'est pas le cas pour les autres listes explicites. Par contre, ils n'ont pas été adaptés pour la Belgique. De nombreux médicaments repris dans la liste sont actuellement non commercialisés en Europe. Inversement, certains médicaments considérés comme inappropriés en Europe ne sont pas repris dans la liste car non commercialisés aux Etats-Unis. Les Critères de Beers ne considèrent pas l'omission de prescriptions ni les interactions. Il n'y a pas de critères pour la prescription de plusieurs médicaments d'une même classe ni pour les doublons. En cas de médicament considéré comme inapproprié, la liste ne propose pas d'alternative (Collectif, American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults 2015).

5.2.1.2 *La liste STOPP/START*

La liste STOPP/START est une liste explicite dont le but est de mettre en évidence les prescriptions inappropriées et/ou les omissions de prescription chez le patient âgé. La première publication de cette liste date de 2008 (Gallagher, et al. 2008) et la dernière mise à jour de 2015 (O'Mahony, et al. 2015).

La rubrique STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) a pour vocation de minimiser les risques d'effets indésirables en proposant de stopper les médicaments avec une

balance bénéfice-risque défavorable (sur-médication). La liste reprend 81 critères de prescription potentiellement inappropriée chez le patient âgé (avec explications).

La rubrique START (Screening Tool to Alert doctors to **R**ight **T**reatment) recense les traitements avec un rapport bénéfice-risque favorable à initier afin de traiter aussi bien le patient âgé qu'un adulte plus jeune (sous-médication). La liste reprend 34 indicateurs, basés sur l'évidence clinique actuelle, de prescription pour des pathologies couramment rencontrées chez le patient âgé.

Cet outil inclut des erreurs couramment rencontrées, des interactions médicamenteuses, les contre-indications et les erreurs par omission de médicaments clairement indiqués. Il a été adapté par une équipe de chercheurs et de cliniciens de l'UCL (Dalleur, et al. 2015) pour une utilisation plus efficace et correspondant mieux à la pratique clinique. Mais, en cas de médicament à stopper la liste ne propose pas d'alternative (STOPP) et le niveau d'importance et/ou de gravité de chacun des critères proposés n'est pas mentionné (volonté des auteurs de mettre tous les critères sur un pied d'égalité) (Boland, et al. 2013, Farmaka, Analyse critique de la liste STOPP version 2 - outil de détection d'une prescription inappropriée chez une personne âgée : version complète, formulaire info 2015).

5.2.1.3 GheOP³S

L'outil GheOP³S (Ghent Older People's Prescriptions community Pharmacy Screening) a été développé par l'université de Gand en intégrant les listes Beers et STOPP/START ainsi que de nouveaux critères. C'est une liste adaptée aux pharmacies d'officine belges qui énumère des critères explicites potentiellement problématiques pour le patient âgé (Mehuys, et al. 2015). Une version francophone est disponible (traduite en collaboration avec l'ULg) (UGent s.d.).

L'outil GheOP³S est composé de 5 rubriques :

Rubrique 1 : Médication potentiellement inadéquate pour les patients âgés, indépendamment des diagnostics sous-jacents (= surutilisation et utilisation incorrecte)

Rubrique 2 : Médication potentiellement inadéquate pour les patients âgés, en fonction des diagnostics sous-jacents (= contre-indications)

Rubrique 3 : Sous-prescriptions potentielles chez les patients âgés

Rubrique 4 : Interactions médicamenteuses spécifiquement pertinentes pour les patients âgés

Rubrique 5 : Eléments généraux liés aux soins pharmaceutiques pour les patients âgés

L'intérêt du GheOP³S est que le diagnostic ou l'indication ne sont pas nécessaires. Cet outil propose des alternatives aux médicaments inappropriés. L'outil est accompagné d'un document expliquant la problématique et donnant des informations scientifiques complémentaires.

5.2.2 Les listes implicites

5.2.2.1 Grille d'évaluation de l'indice de pertinence d'un médicament (MAI)

La grille d'évaluation de l'indice de pertinence d'un médicament est un outil implicite permettant de donner un score au médicament. Les différents critères n'ont pas la même pondération, le score maximal obtenu est 18 ce qui correspond à un médicament inapproprié (Samsa, et al. 1994).

To assess the appropriateness of the drug, please answer the following questions and circle the applicable score:			
1. Is there an indication for the drug? Comments:	1 Indicated	2 Not Indicated	3 9 DK†
2. Is the medication effective for the condition? Comments:	1 Effective	2 Ineffective	3 9 DK
3. Is the dosage correct? Comments:	1 Correct	2 Incorrect	3 9 DK
4. Are the directions correct? Comments:	1 Correct	2 Incorrect	3 9 DK
5. Are the directions practical? Comments:	1 Practical	2 Impractical	3 9 DK
6. Are there clinically significant drug-drug interactions? Comments:	1 Insignificant	2 Significant	3 9 DK
7. Are there clinically significant drug-disease/condition interactions? Comments:	1 Insignificant	2 Significant	3 9 DK
8. Is there unnecessary duplication with other drug(s)? Comments:	1 Necessary	2 Unnecessary	3 9 DK
9. Is the duration of therapy acceptable? Comments:	1 Acceptable	2 Unacceptable	3 9 DK
10. Is this drug the least expensive alternative compared to others of equal utility? Comments:	1 Least expensive	2 Most expensive	3 9 DK

*Complete instructions in the use of the scale are available upon request.
†Don't know.

1. L'indication est-elle valable ?
2. Le choix est-il approprié ?
3. La dose est-elle correcte ?
4. Les modalités de traitement sont-elles correctes? (capacité à la prise de médicaments selon les instructions, en tenant compte de la galénique, de la fréquence d'administration)
5. Les modalités de traitement sont-elles pratiques pour le patient?
6. Des interactions médicament-médicament cliniquement significatives sont-elles présentes?
7. Des interactions médicament-pathologie cliniquement significatives sont-elles possibles? (contre-indications)
8. Une duplication de traitement est-elle présente?
9. La durée de traitement est-elle appropriée?
10. N'existe-t-il pas une alternative aussi efficace mais moins chère ?

5.2.3 DelphiCare

DelphiCare est un outil informatique développé par l'Association Pharmaceutique Belge (APB). Il fournit notamment des informations scientifiques concernant la classe, la composition, les posologies, les effets pharmacologiques et indésirables, les données de pharmacovigilance des médicaments enregistrés en Belgique et à l'étranger. Cette base de donnée fournit également des informations de première délivrance, matériel patients et instructions d'utilisation. DelphiCare permet également de filtrer les interactions médicamenteuses ou de signaler les contre-indications et interactions médicamenteuses en fonction du profil du patient (historique médicamenteux, pathologies et/ou états physiologiques) (APB s.d.).

Cependant, DelphiCare ne prend pas en considération l'âge, les omissions ou les sur-prescriptions.

5.2.4 Formulaire Farmaka de soins aux personnes âgées

Le formulaire de soins aux personnes âgées Farmaka est disponible en ligne via l'adresse <http://farmaka.be>. Il a été développé par l'asbl Farmaka. Cette asbl développe des projets pour promouvoir les bonnes pratiques médicales avec une approche scientifique critique. Le formulaire est un outil de référence pour la prescription de médicaments chez les personnes âgées basé sur des critères rigoureusement scientifiques (EBM). Il reprend uniquement les pathologies courantes et donne une sélection de médicaments indiqués en fonction de la pathologie. Il promeut une prescription rationnelle basée sur un choix économiquement responsable. Le formulaire donne des indications de prises en charge thérapeutiques non médicamenteuses.

5.2.5 Remarques

Les listes explicites et implicites ont chacune leurs avantages et leurs inconvénients (tableau 4). Une combinaison des différents outils peut avoir un intérêt.

Les listes explicites	Les listes implicites
<ul style="list-style-type: none"> • Développées à partir de revues de la littérature, d'avis d'experts, de techniques de consensus • Les listes de médicaments, de classes, de posologies connus pour causer des effets nocifs (médicament / maladie spécifique) • Appliquées avec peu / pas de jugement clinique • Ne tiennent pas compte des comorbidités, des préférences des patients => normes rigides • Des mises à jour régulières sont nécessaires • Adaptation spécifique au pays 	<ul style="list-style-type: none"> • Basées sur le jugement du professionnel • L'accent est mis sur le patient • La médication dans son ensemble est ciblée (applicable à tous les médicaments) • Long à utiliser • Faible fiabilité • Mesure l'indice de pertinence d'un médicament (par exemple : «Y a-t-il une indication pour le médicament?»))

Tableau 4 : spécificités des listes explicites et implicites

6. Conclusion

La gestion de la polymédication nécessite une certaine motivation de la part des médecins et pharmaciens, ainsi que du temps. Néanmoins, au vu du nombre de publications relatant les problèmes dus à la polymédication chez la personne âgée, elle est primordiale. Il est difficile de mettre en œuvre une revue systématique de la médication pour tous les patients. Dans ce contexte, il convient de sélectionner en priorité les patients à risque sur base de certains facteurs (une polymédication, une polypathologie, des signes de non-observance thérapeutique, des signes de confusion, un risque accru de chute, etc.) ou à certains moments-clés (au retour d'une hospitalisation par exemple).

De nombreux outils sont à la disposition des prestataires de soins, que ce soient des outils informatisés (DelphiCare) ou des outils papiers (listes implicites et explicites). Tous ces outils ont leurs limites. L'utilisation d'un médicament repris dans les listes ou signalé par le logiciel est parfois nécessaire malgré une contre-indication relative. Des produits ne figurant pas dans la liste peuvent présenter un danger individuel. De plus un certain entraînement est nécessaire pour que le médecin et pharmacien puissent manipuler avec aisance et rapidité ces différents outils.

Références

- Abdollahpour, N., Soheili, V., Saberi, M.R., Chamani, J. "Investigation of the Interaction Between Human Serum Albumin and Two Drugs as Binary and Ternary Systems." *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2015: sept2.
- APB. *DelphiCare*. n.d. http://delphicare.apb.be/FrenchHTML/delphi_presentation_voorstelling.html (accessed février 22, 2016).
- Barez, T., S. Monod, F. Livio, and D. Renard. "Guide pratique des effets indésirables médicamenteux chez les séniors." *Revue médicale suisse* 9 (2013): 2054-2058.
- Beers, M.H., J.G. Ouslander, I. Rollingher, D.B. Reuben, J. Brooks, and J.C. Beck. "Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine." *Archives of Internal Medicine* 151 (1991): 1825-1832.
- Bergeron, J., L. Mallet, and L. Papillon-Ferland. "Principes d'évaluation de la pharmacothérapie en gériatrie : illustration à l'aide d'un cas de patient." *Pharmactuel* 41 (2008).
- Boland, B., O. Dalleur, J.M. Degryse, and A. Spinewine. "STOPP&START dépister nos prescriptions inappropriées chez les patients âgés in MG&gériatrie." *La revue de la médecine générale*, 2013: 30-38.
- Bowie, M.W., Slattum P.W. "Pharmacodynamics in older adults: a review." *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 5 (2007): 263-303.
- Boyd, C.M., Darer, J., Boulton, C., Fried, L.P., Boulton, L., Wu, A.W. "Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance." *Journal of the American Medical Association* 294 (2005): 716-724.
- Boyer, E.W., Shannon, M. "The serotonin syndrome." *New England Journal of Medicine* 352 (2005): 1112-1120.
- Breslow. "Evaluating kidney function : impact on clinical decision making for the pharmacist caring for the older adult." *JPSW*, Jan/Fév 2011: 44-54.
- CBIP. 11 10, 2016. <http://www.cbip.be/fr/chapters/1?frag=9990243>.
- CBIP. "Le syndrome sérotoninergique et le syndrome neuroleptique malin." *Folia Pharmaceutica*, 2008.
- CBIP. "Substitution d'une spécialité par une autre: prudence en cas de médicaments avec une marge thérapeutiquetoxique étroite." *Folia Pharmacotherapeutica*, 2014: 63.
- Claeys, C. *Contribution à l'étude de la continuité des traitements médicamenteux des patients lors de leur sortie de l'hôpital (Thèse)*. Bruxelles: Université Libre de Bruxelles (ULB), 2015.
- Cockcroft, D.W., Gault, M.H. "Prediction of creatinine clearance from serum creatinine." *Nephron* 16, no. 31-41 (1976): 31-41.

- Collectif. "American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults." *Journal of the American Geriatrics Society* 63 (2015): 2227–2246.
- Collectif. "Polypathologie et médicaments, iatropathologie." In *Corpus de gériatrie*, 121-131. Paris: Collège National des Enseignants de Gériatrie, , 2000.
- Crediblemeds. AZCERT, Inc. 2013. <https://crediblemeds.org/healthcare-providers/> (accessed 11 10, 2016).
- Dagneaux, I. *Une prescription sur mesure: Moins mais mieux sied au grand âge*. Louvain-La-Neuve: Presse universitaire de Louvain, 49-52, 2009, 2009.
- Dalleur, O., A. Mouton, S. Marien, and B. Boland. "STOPP/START.V2: un outil à jour pour la qualité de la prescription chez les patients âgés de 65 ans et plus." *Louvain Medical* 134 (2015): 219-223.
- F. Hanke, T. Rittig, D. Simonis, A. Mohra, I. Füsgen, A. Riecker. "Consensus paper--adequate medication for neurologic and geriatric patients with dysphagia." *MMW Fortschr Med. Suppl.* 2 (2014): 64-71.
- Farmaka. "Analyse critique de la liste STOPP version 2 - outil de détection d'une prescription inappropriée chez une personne âgée : version complète, formulaire info." 2015.
- . "Farmaka." n.d. <http://www.farmaka.be/frontend/files/publications/files/polymedication-chez-la-personne-agee-1-partie-presentation.pdf> (accessed février 18, 2016).
- Gallagher, P, C Ryan, S Byrne, J Kennedy, and D O'Mahony. "STOPP (Screening Tool of Older Person'sPrescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation." *The International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 46 (2008): 72-83.
- Gonthier, R. "Le mieux est l'ennemi du bien en matière de l'estimation de la fonction rénale." *Revue de Gériatrie*, 4 2012: 245-246.
- Hanlon, T. "Suboptimal prescribing in older inpatients and outpatients." *Journal of the American Geriatrics Society* 2 (2001): 200-209.
- INAMI. "Polymédication chez les personnes âgées." *Infospot*,, 2014.
- . *Recommandations actuelles en matière de prescription des médicaments en première ligne*. 2015.
- Inouye, S.K., Studenski, S., Tinetti, M.E., Kuchel, G.A. "Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept." *Journal of the American Geriatrics Society* 55 (2007): 780-791.
- Institut Scientifique de Santé Publique. *Enquête de santé 2013, rapport 1 : santé et bien-être. Résumé des principaux résultats D/2014/2505/53*. Bruxelles: Van der Heyden J, Charafeddine R. (éd.), 2013.

Institut Scientifique de Santé Publique. *Enquête de santé 2013, rapport 3 : Utilisation des services de soins de santé et des services sociaux-D/2015/2505/02*. Bruxelles: Sabine Drieskens, Lydia Gisle (éd.), 2013.

Jackson, S., and A. Mangoni. "Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications." *British journal of Clinical Pharmacology* 57 (2004): 6-14.

Juurlink, D.N., Mamdani M.M., Lee, D.S., Kopp, A., Austin, P.C., Laupacis, A., et al. "Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study." *New England Journal of Medicine* , 2004: 543-551.

Juurlink, D.N., Mamdani, M., Kopp, A., Laupacis, A., Redelmeier, D.A. "Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity." *Journal of the American Medical Association* 289 (2003): 1652-1658.

KCE. "Continuité du traitement médicamenteux entre l'hôpital et le domicile. Health Services Research (HSR)." 2010.

KCE. "L'utilisation des médicaments dans les maisons de repos et les maisons de repos et de soins belges reports vol. 47B ." 2006.

Klotz, U. "Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly." *Drug Metabolism Reviews*, 2009: 67-76.

Le Quintrec, J.L., C Bussy, J.L. Golmard, C. Hervé, A. Baulon, and Piette F. "Randomized controlled drug trials on very elderly subjects: descriptive and methodological analysis of trials published between 1990 and 2002 and comparison with trials on adults." *The Journals of Gerontology* 60 (2005): 340-344.

Levey, A.S., Coresh, J., Greene, T. et al. "Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate." *Annals of Internal Medicine* 145, no. 247-254 (2006): 247-254.

Mehuys, E., M. Petrovic, A. Somers, E. Tommelein, and T. Van der Cammen. "Older patients' prescriptions screening in the community pharmacy: development of the Ghent Older People's Prescriptions community Pharmacy Screening (GheOP³S) tool,." *Journal of Public Health*, 2015: 1-13.

Nyirenda M.J., Tang J.I., Padfield P.L. Seckl J.R. "Hyperkalaemia." *British Medical Journal*, 2009: 339 b4114.

O'Connor, M.N., P. Gallagher, and D. O'Mahony. "Inappropriate prescribing: criteria, detection and prevention." *Drugs Aging* 26 (2012): 437-452.

O'Mahony, D., D. O'Sullivan, S. Byrne, M.N. O'Connor, C. Ryan, and P. Gallagher. "STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2." *Age and Ageing* 44 (2015): 213-218.

- PA. Atkin, PC. Veitch, EM. Veitch, SJ. Ogle. "The epidemiology of serious adverse drug reactions among the elderly." *Drugs Aging* 14, no. 2 (1999): 141-152.
- Péhourcq, F., and M. Molimard. "Pharmacocinétique chez le sujet âgé." *Revue des Maladies Respiratoires* 19 (2002): 356-362.
- Petermans, J., A. Samalea Suarez, and T. Van Hees. "Observance thérapeutique en gériatrie." *Revue Médicale de Liège* 65 (2010): 256-260.
- Rochon, P. A, and J. H. Gurwitz. "Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade." *BMJ* 315 (1997): 1096–1099.
- Samalea Suarez, A. *médicaments chez la personne âgée, support de cours*. Liège: Université de Liège, 2015.
- Samalea Suarez, A., X. Gérard, J. Petermans, and T. Van Hees. "Prescription inappropriée chez la personne âgée : une forme d'inertie thérapeutique?" *Revue Médicale de Liège* 65 (2010): 256-260.
- Samsa, G.P., et al. "A summated score for the medication appropriateness index: development and assessment of clinimetric properties including content validity." *Journal of Clinical Epidemiology* 47 (1994): 891-896.
- Shi, S., Klotz, U. "Age-related changes in pharmacokinetics." *Current Drug Metabolism*, 2011: 601-610.
- Spinewine, A. "Prescribing in elderly people. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised?" *The Lancet* 370 (2007): 173-184.
- Sulkowska, A., Bojko, B., Rownicka, J., Sulkowski, W. "Competition of drugs to serum albumin in combination therapy." *Biopolymers* 74 (2004): 256-265.
- Tangiisuran, B, et al. "Development and validation of a risk model for predicting adverse drug reactions in older people during hospital stay: Brighton Adverse Drug Risk (BADRI) model." *Plos One* 30 (2014): 1-9.
- Terada, T., Hira D. "Intestinal and hepatic drug transporters: pharmacokinetic, pathophysiological, and pharmacogenetic roles." *Journal of Gastroenterology* 50 (2015): 508-519.
- Tommelein, E., Mehuys, E., Somers, A., Boussery, K., Petrovic, M. *Guide pour la réalisation d'une revue de la médication*. Gand: Unité Soins pharmaceutiques de l'Université de Gand, 2014.
- Trinkley, K.E., Page, R.L., Lien, H., Yamanouye, K., Tisdale J.E. "QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians." *Current Medical Research and Opinion* 29, no. 1719-1726 (2013): 1719-1726.
- UGent. *GheOP³S tool*. n.d.
<http://www.ugent.be/fw/nl/onderzoek/bioanalyse/farmzorg/tools/gheops.htm/gheopsfr.htm/gheop3s-tool/view> (accessed février 22, 2016).

Van Den Noortgate, N., et al. "Prescription of 10 (+1) drugs in the Belgian geriatric wards." 2015.

van Noord, C., Eijgelsheim, M., Stricker B.H.C. "Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. 2010; 70: 16-23." *British Journal of Clinical Pharmacology* 70, no. 16-23 (2010): 16-23.

Van Spall, H.G., Toren, A., Kiss, A., Fowler, R.A. "Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals: a systematic sampling review." *Journal of the American Medical Association*, 2007: 1233-1240.

Wallace, J., Paauw D.S. "Appropriate prescribing and important drug interactions in older adults." *Medical Clinics of North America*, 2015: 295-310.

WHO Centre for Health Development. *A glossary of terms for community health care and services for older persons*. Genève: World Health Organization, editor, 2004.

Y. Zoellner, MM. Balp, AG.Marco. "The role of galenic innovation in improving treatment compliance and persistence: three case studies." *Clinicoecon Outcomes Res.* 3 (2011): 109-116.

Zeeshan, J, and D Platt. "The aging liver: structural and functional changes and their consequences for drug treatment in old age." *Gerontology* 48 (2002): 121-127.